

201219007A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び
新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

(H22-次世代-一般-007)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 25 年 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び
新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

(H22-次世代-一般-007)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 25 年 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び
新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究 1
村島 温子

II. 分担研究報告

2. ～本邦における抗 SS-A 抗体 (DID) の測定の現状について
—他の検査法との比較も含め— 7
高崎 芳成
3. 抗 SS-A 抗体合併妊娠における先天性心ブロックの発症：
リスク因子と予防因子に関する研究 11
住田 孝之
4. 抗SS-A抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)の作成 19
和氣 徳夫
5. 世界的研究状況の把握に関する研究 26
岸本 暢将
6. 我が国における自己抗体関連先天性房室ブロックの
発生状況と出生前管理の現状に関する研究 28
堀米 仁志
7. 抗 SSA 抗体陽性妊婦における胎児房室ブロックおよび心筋障害発症症例への
胎児期・新生児期の治療に関する研究 35
前野 泰樹
8. 母体腹壁誘導胎児心電図に関する研究 40
左合 治彦

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
総括研究報告書

自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び
新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

研究代表者 村島温子 国立成育医療研究センター母性医療診療部 部長

研究要旨

本研究の目的は、母体が保有する自己抗体が胎盤を通じて胎児へ移行して生じるとされる胎児・新生児疾患のうち、抗SS-A抗体との関連性が指摘されている新生児ループスを対象に、内科、産科、小児科医が協力してその実態を明らかにし、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠中の管理指針、新生児ループス（特に心ブロック：CHB）の診断基準・治療指針の作成につなげることである。

今年度は診療の手引き作成を目的に小グループでの作業部会を多く開催した。まず、データ解析作業部会では昨年度までに集めることができた、約750例をデータクリーニングしたあとの732例の調査票を用いて、新生児ループス（特にCHB）発症のリスク因子ならびに予防因子を明らかにするためのディスカッションを行った。その結果、732例のうちCHB発症がきっかけで母体が抗SS-A抗体を保有していることが判明した例を除外した、635例（CHB発症16例、非発症619例）の解析を行うことになった。単変量解析、多変量解析の結果から妊娠判明前のステロイド剤投与、抗SS-A抗体高力価がCHB発症の独立した因子であり、妊娠判明後妊娠16週以前のプレドニゾン換算10mg/日以上継続投与がCHB予防因子として抽出された。次に胎児側の診断・治療に関する評価を行う作業会議では、本データベースに含まれていたCHBの臨床像、特にCHB発症時の胎児治療の効果についてディスカッションを行うとともに、胎児心電図の有用性についても検討した。これらの結果と昨年度に明らかになったCHB発症予測のカットオフ値、国内外の研究成果を盛り込んだ診療の手引きを作成した。

研究分担者

高崎 芳成

順天堂大学医学部膠原病内科 教授

住田 孝之

筑波大学医学医療系内科 教授

和氣 徳夫

九州大学環境発達医学研究センター研究

推進部門ゲノム疫学分野 特任教授

岸本 暢将

聖路加国際病院アレルギー膠原病内科

副医長

中山 雅弘

大阪府立母子保健総合医療センター検査

科 部長

和栗 雅子

大阪府立母子保健総合医療センター母性
内科 副部長

堀米 仁志

筑波大学医学医療系小児内科学 教授
附属病院茨城県小児地域医療教育ステー
ション 部長

前野 泰樹

久留米大学医学部小児科学 准教授

左合 治彦

国立成育医療研究センター周産期センタ
ー センター長

山岸 良匡

筑波大学医学医療系社会健康医学 講師

山口 晃史

国立成育医療研究センター母性医療診療
部膠原病・一般内科 医長

A. 研究目的

母体の自己抗体が胎児へ移行して生じる新生児ループス及びそれに伴い生じる重篤な循環器疾患（特に房室ブロック）については、胎児死亡に至る危険があるうえ、出生後は生涯ペースメーカー装着となることが多く、しばしば心筋炎や心筋症を合併するなど予後が極めて不良であることから、患者・家族等の身体的・精神的・社会経済的負担を軽減するためにも、発症リスクの軽減と胎児期からの標準的な治療方法の確立が臨床現場から強く求められている。また、自己抗体は自己免疫疾患に特徴的であるが、自己免疫疾患の症状のない女性においても陽性であることがあることから、当該領域の妊娠管理指針は、妊娠前から内科的管理が行われている自己免疫疾患を有する女性だけでなく、より多くの無症候性女

性の妊娠管理のためにも必要不可欠なものである。

本研究は自己抗体の中でも保有率が高く、児に重篤な病態を招来する可能性のある抗SS-A抗体陽性妊娠例を対象に、新生児ループス（特に心ブロック：CHB）発症のリスクを同定すること、発症予測の可能性、発症予防のための治療介入の是非、発症時の治療介入の是非などについて明らかにすることにより、最終的には自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成し、新生児ループスに伴って生じるCHBを有する乳児の予後を改善する手法を開発することを目的としている。また、この研究によって成育医療における産科、小児科、内科の協働のモデルを示すことも重要な目的である。

B. 研究方法（研究分担者毎に提示）

<データベース解析作業会議>

- 1) 平成23年度に完成したデータベースを対象にCHBのリスク因子と予防因子を抽出するために適当と判断される症例を抽出し、その解析方法について議論した。
また、本研究における疫学的問題点について評価した。

<母体班>

- 2) このデータベースを用いて、母体の臨床像および治療歴とCHB発症の関連について、単変量解析、多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。
- 3) 抗SS-A抗体がDID法で陰性、ELISA法で陽性となることがあるが、その原因について検討した。

<胎児班>

- 4) 海外における当該領域の研究の状況を知るため、米国リウマチ学会 2012 年総会世界最大の心臓新生児ループス (NLE) のコホート研究である米国の Research Registry for Neonatal Lupus (RRNL) の発表を中心に情報収集を行った。
- 5) 症例データベースから心合併症の 50 症例を抽出し、胎内治療の有無、効果、周産期経過、出産後の経過などの検討を行った。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針にのっとり施行した。症例調査の際には匿名化によるプライバシーの保護を行うとともに、研究データは情報管理責任者のもとで厳重に管理している。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。(平成 21 年 8 月承認。平成 22 年 8 月、承認事項変更願を申請した後、平成 22 年 10 月承認)

C. 結果

<データベース>

- 1) 昨年度までに全国から提供いただいた 668 例に今年度は 90 症例の追加があり、最終的に 758 例が集計された。それらをデータクリーニングし、732 例のデータベースとした。

<母体班>

- 2) 母体の臨床像の解析では 732 例のうち、CHB 発症がきっかけで母体が抗 SS-A 抗体を保有していることが判明した例を除外した 635 例 (CHB 発症 16 例、非発症

619 例) が解析の対象となった。

母体の臨床像の解析では、母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB 発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、妊娠判明前のステロイド剤投与、抗 SS-A 抗体高力価が CHB 発症の独立した因子 (オッズ比の推定値 4.652、 $P=0.030$) であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前のプレドニゾロン換算 10mg/日以上以上の継続投与が CHB 予防因子 (オッズ比の推定値 0.14、 $P=0.016$) として抽出された。

- 3) 抗 SS-A 抗体の DID 法で陰性で ELISA 法で陽性となる血清があること、それは DID では 60kD 抗 SS-A 抗体を測定しているのに対し、一部の ELISA 法では 52kD・60kD 蛋白を抗原としているため 52kD に対する抗体のみ持っている血清も検出できることが示された。

<胎児班>

- 4) 完全房室ブロック発症後のフッ化ステロイド効果は胎児水腫がある場合に死亡抑制効果があるが、ブロック自体には効果がないことが示されていた。米国と欧州との共同研究においてフッ化ステロイドの CHB 予防効果については確認できないとの発表があった。
- 5) データベースの中から CHB 発症例 50 例を抽出し、分析した。その約 70% が妊娠前から抗 SS-A 抗体陽性がわかっていた。50 例中 23 例で経胎盤的フッ化ステロイド剤による胎児治療が行われ、I～II 度の房室ブロック 2 例で正常化していた。しかし、完全房室ブロックで診断された 48 症例では効果を

認めなかった。

- 6) 胎児心電図は妊娠 20 週から 26 週で信号分離率が良好なことが明らかとなった。

D. 考察

平成 21 年度難治性疾患克服研究事業「胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成」において、新生児ループス (CHB) の発症数は年間 50~100 と推測された。このように稀ではあるが、生児を得たとしても、ペースメーカー装着、心不全での死亡など、重篤な病態であり、その治療方法について指針の整備が長年の課題とされてきた。一方、CHB 児を発症する可能性のある症例 (抗 SS-A 抗体陽性妊娠) は稀ではなく、このような症例にどのような対応をしてよいのか、内科医ならびに産科医の間で診療指針の整備が待ち望まれてきた。これらの課題に答えるためには多施設共同で症例を詳細に調査する方法が有効と考えられる。

一昨年度の本研究での母体の臨床像の解析では、年齢が若い、膠原病の診断基準を満たさない、髄膜炎の既往がある、紅斑の既往がないが CHB のリスク因子と考えられた。しかし、症例数が 194 例と少なかったこと、CHB 発症してから抗 SS-A 抗体が陽性と判明した症例が含まれていることによるバイアスなど、いくつかの難点があった。

昨年度は CHB 発症がきっかけで母体が抗 SS-A 抗体を保有していることが判明した例を含めた 668 例を用いた解析により、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、

髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からの PSL10mg/日以上継続投与なしの 6 項目が、CHB 発症のリスク因子として抽出された。しかし、CHB 発症がきっかけで母体が抗 SS-A 抗体を保有していることが判明した例を含めての解析は結果を歪ませる可能性が危惧された。

従って、今年度は CHB 発症がきっかけで母体が抗 SS-A 抗体を保有していることが判明した例を除外した 635 例を対象とした解析を行った。その結果、妊娠判明前のステロイド剤投与、抗 SS-A 抗体高力価が CHB 発症の独立した因子であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前のプレドニゾロン換算 10mg/日以上継続投与が CHB 予防因子として抽出された。

胎児側の研究から、抗 SS-A 抗体陽性とあらかじめわかっていたとしても I~II 度の段階での房室ブロックを発見するのは難しいことが示された。抗 SS-A 抗体母体の胎児心電図が臨床に有用かどうかについて試行され、CHB の好発時期である妊娠 20 週から 26 週で信号分離率が良好なことが明らかとなったことは、抗 SS-A 抗体陽性妊娠症例の児のモニタリングに使える可能性を示唆するものであり、今後のデータ集積に期待したい。

E. 結論

自己抗体は自己免疫疾患の標識抗体として重要な意味をもつばかりでなく、経胎盤的に胎児に移行して病態を引き起こすことがあり、母子保健の分野で「自己抗体陽性症例の妊娠」は重要なテーマである。しかし、内科、産科、小児科と異なる専門

領域にまたがっているため、その研究手法は未知であった。本研究では当該領域の症例を多く保有する施設に所属する、複数の診療科の専門家が一つの班を構成し、全国規模の症例詳細調査を施行することができた。その結果、732例というこの領域としては驚異的な規模のデータベースを作成することができ、これをもとに解析し、いくつかのCHB発症リスク同定することができた。しかし、発症を高い確率で予測する方法、発症予防のための薬物による治療介入については結論を出すまでには至らなかった。CHB発症例の約半数で行われていた母体経由のフッ化ステロイドの投与については、その効果と児への影響を考え、専門的な対応可能な施設で慎重に判断すべきと考える。

今年度はこれまでの国内外の研究成果と本研究の成果をもとに多くの労力をかけて診療の手引きを作成することができた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 村島温子：抗SS-A抗体・抗SS-B抗体陽性者の妊娠リスク。リウマチ科
2012;47:617-621

2. 学会発表

1. 村島温子：抗SS-A抗体陽性妊娠症例の全国調査（第三報）第56回日本リウマチ学会総会・学術講演会，東京，2012.4.28

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究協力者

鎌倉洋樹：東京大学先端科学技術研究センター

II. 分担研究報告

～本邦における抗 SS-A 抗体(DID)の測定の現状について

—他の検査法との比較も含め—

研究分担者：高崎芳成・順天堂大学膠原病内科教授

研究協力者：松平 蘭・順天堂大学膠原病内科助教

研究要旨

抗 SS-A 抗体は 1975 年に Alspaugh、Tan らにより B リンパ球株 Wil 2 細胞の抽出液を抗原源とする二重免疫拡散法(double immunodiffusion: DID 法にてシェーグレン症候群(SjS)の患者血清から検出された核抗原(extractable nuclear antigen: ENA)に対する抗体である抗 ENA 抗体の一つで、難治性の病態である新生児ループス(NLE)、特に完全房室ブロック(CHB)を引き起こす因子としても知られている。今回、DID 法と二つの異なる酵素抗体法(ELISA: MESACUP-2 とユニキャップエリア)を用いて抗 SS-A 抗体を測定し、その特異性の相違と臨床的意義について検討した。SjS 患者 68 名を対象に DID 法と MESACUP-2 およびユニキャップエリアで測定した結果、その陽性率は 64.7%, 70.6%, 60.3%で大きな差はなかった。DID 法では陰性、ELISA 法で陽性であった 4 血清の特異性を 52kD および 60kD 蛋白に対する抗体を特異的に検出可能なユニキャップエリアで検討したところ、2 血清は 52kD 蛋白とのみ反応することが明らかとなった。抗 52kD SS-A 抗体は SjS および CHB との関連が示唆されていることからこれらの疾患の診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

DID 法(ENA-2 テスト)と二つの異なる ELISA 法(MESACUP-2 とユニキャップエリア)を用いて抗 SS-A 抗体を測定し、その特異性の相違と臨床的意義について検討した。

DID 法による原理および抗 SS-A 抗体の DID による検出については MBL 社 ENA-2 テスト、ELISA については MBL 社の MESACUP-2 およびファディア社のユニキャップエリアを用い臨床的有用性について比較検討した。

B. 研究方法

C. 研究結果

1) DIDによる抗ENA抗体の検出

DID法はELISAに比べ感度や定量性ではやや劣るが、血清中に存在する

抗ENA抗体を同時にスクリーニングする能力がある(図1, 2)。

2) DID法(ENA-2テスト)と二つの異なるELISA法(MESACUP-2とユニキャプエリア)の比較

SjS患者68名を対象にDID法(ENA-2テスト)、ELISA法(MESACUP-2およびユニキャプエリア)の検査法による臨床的有用性について検討したところ、その陽性率は64.7%, 70.6%, 60.3%で大きな差はみられなかった(図3)。また、DID法陽性に対するELISA法での一致率はMESACUP-2が93%、ユニキャプエリアで94%であった(図3)。

ユニキャプエリアについては60kDおよび52kD蛋白両者の測定が可能であるため、DID法で陰性だがELISA法・ユニキャプエリアで陽性であった4血清についてさらに検討したところ、うち2血清はユニキャプエリアでのみ高抗体価でありさらに52kD蛋白にのみ反応していた(図4)。

D. 考察

DIDは組織より抽出された抗原液を抗原源とし、抗60kD・SS-A抗体を検出可能であるが、抗52kD・SS-A抗体を検出することは不可能であることが知られている。一方、ELISAの抗原源は製造会社によって異なり、その感作量も異なっている。従って、異なる製造元より供給されているELISAによる測定ではその抗体に対する特異性が異なってくる。今回用いたMBL社のMESACUP-2では精製60kD・SS-A抗原、ファディア社のユニキャプエリアではリコンビナントの60kDおよび52kD蛋白の混合物が抗原として用いられているとされている。従って、共に精製抗原を用いるDIDとMESACUP-2では類似した反応性が示された。一方、ファディア社のユニキャプエリアではDID法に陰性の血清が陽性となっていたが、このことは混入されている52kD蛋白が寄与していることが明らかにされた。一般に多くの抗SS-A抗体陽性血清は60および52kD蛋白の双方に対する抗体を有しているとされているが、なかには主として52kD蛋白に反応を示すものもあることが知られているが、これらの血清はそれに相当すると思われた。

E. 結論

DID は抗 SS-A 抗体を特異的に検出する方法であるが、その反応は 60kD 蛋白に特異的で 52kD 蛋白のみに反応する血清の測定はできない。このことより抗 52kD・SS-A 抗体との強い相関が示唆されている SjS や NLE、CHB の発症リスク評価のためにファディア社の ELISA であるユニキャップエリアでスクリーニングすることは有用であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

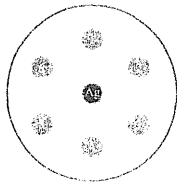
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

DIDの原理



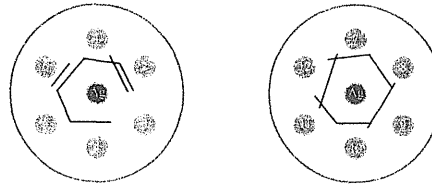
Ag: SS-A同定用抗原 ; プタ脾臓抽出液
 1, 4: 抗SS-A抗体陽性血清
 2, 3, 5, 6: 被検者血清

上記の様なゲルプレートに各抗原、抗体、被験者血清を20μl入れプレートのふたを閉め湿潤箱に入れ室温下で48時間反応させる

沈降線の形態より、抗SS-A抗体の有無を判定

図 2

DIDの判定法



- 2, 5, 6はSS-Aの沈降線が融合しているので抗SS-A抗体陽性ただし2, 6は他の抗体も存在
- 3は沈降線を生じていないので陰性
- 12は沈降線がクロスしており抗SS-A抗体は陰性で他の抗体が存在
- 9は抗SS-A抗体陽性と判断 (SS-A以外のENAに対する抗体の沈降線が重なり一本に見えている)

図 3

各検査法による陽性率とDIDとの判定一致率

<各検査法による陽性率>

DID . . . 64.7%
 MESACUP-2 . . . 70.6%
 ユニキャップエリア . . . 60.3%

<DIDとの一致率>

DID	Number of patients	MESACUP-2			エリア		
		(+)	(±)	(-)	(+)	(±)	(-)
(+)	44	41	2	1	44	0	0
(-)	24	0	2	22	1	0	20
		一致率: 93%			一致率: 94%		

高崎芳成 医学と薬学 : 59(2); 263-270. 2008

図 4

DID陰性・エリア陽性患者の検討

Patients No.	DID	MESACUP-2		エリア		SS-A/52kD		SS-A/60kD	
		Index	判定	U/ml	判定	U/ml	判定	U/ml	判定
1	-	4	-	17.38	+	2.512	+	1	-
2	-	5	-	63	+	111	+	1	-
3	-	20	±	36	+	30	+	23	+
4	-	19	±	18	+	8	±	17	+

* MESACUP-2の判定基準(Index); (-): <10, (±): 10 ≤ - <30, (+): 30 ≤

** エリアの判定基準(U/ml); (-): <7, (±): 7 ≤ - <10, (+): 10 <

高崎芳成 医学と薬学 : 59(2); 263-270. 2008

抗 SS-A 抗体合併妊娠における先天性心ブロックの発症：
リスク因子と予防因子に関する研究

研究分担者 住田孝之 筑波大学 医学医療系内科
(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授
研究協力者 坪井洋人 筑波大学 医学医療系内科
(膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師
野間久史 統計数理研究所 助教

研究要旨

抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群 (SS) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患で出現する自己抗体であるが、健常人でも時に陽性となる。抗 SS-A 抗体合併妊娠では、児に新生児ループス (NLE) や先天性心ブロック (CHB) を生じることが明らかにされているが、その正確な病態や臨床像ならびに治療法や予防法はいまだ確立されていない。また、NLE や CHB の発症後に、母体の抗 SS-A 抗体の存在が明らかになる例もあり、無症候性の抗 SS-A 抗体陽性妊婦のスクリーニングや管理も課題となっている。平成 24 年度の厚生労働省成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業では、本研究班で実施した抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する全国調査で得られた情報をもとに、妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた 635 例の抗 SS-A 抗体合併妊娠について、後ろ向きに解析を行った。単変量解析、多変量解析の結果から、妊娠判明前のステロイド投与、抗 SS-A 抗体高力価 (DID32 倍相当以上) は、CHB 発症の独立したリスク因子であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前のプレドニゾロン (PSL) 換算 10 mg/日以上ステロイド投与は、独立した予防因子であることが示された。妊娠判明前のステロイド投与に関しては、妊娠判明前からのステロイド継続投与は CHB 発症のリスクに影響せず、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与は CHB 発症のリスクを低下させる傾向が認められた。したがって、妊娠判明前からステロイド投与下で管理されていた症例は、妊娠後もそのままステロイド投与を継続して管理すれば CHB 発症のリスクは上昇しない可能性が示された。

A. 研究目的

抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群 (SS) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患で出現する自己抗体であるが、健常人でも時に陽性となる。抗 SS-A 抗体合併妊娠では、児に新生児ループス (NLE) や先天性心ブロック (CHB) を生じることが明らかにされているが、その正確な病態や臨床像ならびに治療法や予防法はいまだ確立されていない。また児の NLE や CHB の診断を契機に、母体の抗 SS-A 抗体の存在が明らかになる例もあり、無症候性の抗 SS-A 抗体陽性妊婦のスクリーニングや管理も課題となっている。平成 23 年度の厚生労働省成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業では、本研究班で実施した抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する全国調査で得られた情報をもとに、668 例の抗 SS-A 抗体合併妊娠について、後ろ向きに解析を行った。母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB 発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、分娩時年

年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上継続投与なしの6項目が、CHB発症のリスク因子として抽出された。しかしながら、668例の解析には、CHB発症例に関しては妊娠後CHB発症前に抗SS-A抗体陽性が判明した症例も含まれていた。CHB発症例のうち、妊娠前に抗SS-A抗体陽性が判明していた群と、妊娠後CHB発症前に抗SS-A抗体陽性が判明した群では、母体の臨床像および治療歴は大きく異なっており、前述の多重ロジスティック回帰分析の結果は、妊娠後CHB発症前に抗SS-A抗体陽性が判明した群の影響を強く受けていた可能性が考えられた。したがって、本年度は、本研究班で実施した抗SS-A抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する全国調査で得られた情報をもとに、妊娠前に抗SS-A抗体陽性が判明していた症例に関して、後ろ向きに解析を行い、CHB発症に関するリスク因子の抽出、母体に対する治療の影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

全国の対象施設から回収した「抗SS-A抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する全国調査（二次調査）」調査票の症例を後ろ向きに解析した。

1. 解析対象例の抽出

全症例732例（CHB発症例50例、CHB非発症例679例、CHB不明3例）中、CHB不明3例とCHB発症のリスクであることがすでに明らかとされているCHB既往例28例（CHB発症例3例、CHB非発症例25例）をまず除外した。

CHB不明3例とCHB既往例28例を除外した701例から、妊娠判明後に抗SS-A抗体陽性が判明した65例（CHB発症例31例、CHB非発症例34例）、およびDID法による抗SS-A抗体が±かつELISA法の結果が不明の1例（CHB非発症例）を除外した。

その結果635例（=732-3-28-65-1）が解析対象となり、うちCHB発症例は16例、CHB非発症例は619例であった（図1）。

なお、妊娠判明後に抗SS-A抗体陽性が判明したCHB発症例31例のうち、14例はCHB

発症後に抗SS-A抗体陽性が判明（CHB発症を契機に抗SS-A抗体陽性が判明）、1例はCHB発症前に抗SS-A抗体陽性が判明、残り16例は詳細不明であった（図1）。

2. CHB発症例とCHB非発症例の背景要因の比較

前述の635例に関して、母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状、治療内容、抗SS-A抗体価をCHB発症例16例とCHB非発症例619例の2群間で比較した。

抗SS-A抗体価に関しては、本研究班班員の穴見らの報告（Mod Rheumatol. 2012, in press）、および宮野らの報告（臨床リウマチ, 24:2012）をもとに、以下のように層別化した。

- ・DID32倍以上の症例は高力価、32倍未満は低力価

- ・DIDの力価不明の場合、ELISAがDID32倍相当値以上の場合高力価（これに該当するのは1例のみ、TFBで2500U/ml）、DID32倍相当値未満の場合低力価

その結果、635例の抗SS-A抗体価は、高力価114例（CHB発症例6例、CHB非発症例108例）、低力価506例（CHB発症例10例、CHB非発症例496例）、不明15例（CHB非発症例15例）に層別化された。

3. 単変量解析によるCHB発症のリスク因子の同定

635例に関して、母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状、治療内容、抗SS-A抗体価とCHB発症のリスクについて単変量解析を行い、ロジスティック回帰によるオッズ比の推定値と95%信頼区間、P値を算出した。

4. 多変量解析によるCHB発症のリスク因子の同定

CHB発症を目的変数、母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前のステロイド投与、妊娠判明前からのステロイド継続投与、妊娠判明後妊娠16週以前にプレドニゾロン（PSL）換算10mg/日以上投与、抗SS-A抗体価を説明変数として、多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比の推定値と95%信頼区間、P値を

算出した。

C. 研究結果

1. 解析対象例の抽出

前述のように、635 例 (=732-3-28-65-1) が解析対象となり、うち CHB 発症例は 16 例、CHB 非発症例は 619 例であった(図 1)。

2. CHB 発症例と CHB 非発症例の背景要因の比較

母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状に関しては、CHB 発症例 16 例と CHB 非発症例 619 例の 2 群間で有意な差は認められなかった(表 1)。一方で、治療内容に関しては、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与の頻度は、CHB 発症例で有意に低値であった($P<0.05$) (表 2)。また、妊娠判明前のステロイド投与の頻度は、CHB 発症例で高い傾向であり($P=0.059$)、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与の頻度は、CHB 発症例で低い傾向($P=0.053$)であった(表 2)。

3. 単変量解析による CHB 発症のリスク因子の同定

母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状に関しては、CHB 発症のリスクを有意に上昇または低下させる因子は同定されなかった(表 3)。一方で、治療内容に関しては、妊娠判明前のステロイド投与は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させた(オッズ比の推定値 3.657、 $P=0.045$) (表 4)。妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与は、CHB 発症のリスクを有意に低下させた(オッズ比の推定値 0.165、 $P=0.024$) (表 4)。妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与も CHB 発症のリスクを低下させる可能性が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった(オッズ比の推定値 0.127、 $P=0.053$) (表 4)。また、抗 SS-A 抗体高力価(DID32 倍相当以上)は、CHB 発症のリスクを上昇させる可能性が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった(オッズ比の推定値 2.756、 $P=0.055$) (表 4)。

単変量解析の結果からは、CHB 発症のリスク因子として妊娠判明前のステロイ

ド投与、予防因子として妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与が同定された。また、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与は CHB 発症の予防因子、抗 SS-A 抗体高力価(DID32 倍相当以上)は CHB 発症のリスク因子となりえる可能性が示唆された。

4. 多変量解析による CHB 発症のリスク因子の同定

母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前のステロイド投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数とした場合、妊娠判明前のステロイド投与あり(オッズ比の推定値 4.173、 $P=0.040$)、抗 SS-A 抗体高力価(DID32 倍相当以上)(オッズ比の推定値 3.418、 $P=0.025$)が独立した CHB 発症のリスク因子として抽出された(表 5)。

また、母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前からのステロイド継続投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数とした場合には、抗 SS-A 抗体高力価(オッズ比の推定値 2.790、 $P=0.057$)が CHB 発症のリスク因子となる可能性が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった。妊娠判明前からのステロイド継続投与あり(オッズ比の推定値 1.014、 $P=0.980$)は CHB 発症のリスクに影響を与えなかった(表 6)。

母体の出産時年齢、出産歴、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10 mg/日以上投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数とした場合には、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10 mg/日以上投与あり(オッズ比の推定値 0.140、 $P=0.016$)は独立した CHB 発症の予防因子、抗 SS-A 抗体高力価(オッズ比の推定値 4.652、 $P=0.030$)は独立した CHB 発症のリスク因子として抽出された(表 7)。

D. 考察

本研究の単変量解析、多変量解析の結果から、母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状は、CHB 発症のリスクと有意な関連は認められなかった。

一方で、母体に対する治療に関しては、単変量解析の結果、妊娠判明前のステロイド投与(オッズ比の推定値 3.657、 $P=0.045$) (表 4)は、CHB 発症のリスクを有意に上昇

させ、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与(オッズ比の推定値 0.165、 $P=0.024$) (表 4) は、CHB 発症のリスクを有意に低下させた。多変量解析においても同様に、妊娠判明前のステロイド投与(オッズ比の推定値 4.173、 $P=0.040$) (表 5) は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させ、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10 mg/日以上投与(オッズ比の推定値 0.140、 $P=0.016$) (表 7) は、CHB 発症のリスクを有意に低下させた。

妊娠判明前のステロイド投与は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させたが、妊娠判明前からのステロイド継続投与(単変量解析のオッズ比の推定値 1.209、 $P=0.710$ 、多変量解析のオッズ比の推定値 1.014、 $P=0.980$) (表 4、表 6) は、CHB 発症のリスクに影響しなかった。妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与(単変量解析のオッズ比の推定値 0.127、 $P=0.053$) (表 4) は、CHB 発症のリスクを低下させる傾向が示された。

以上の結果から、妊娠判明前から抗 SS-A 抗体陽性が判明し、ステロイド投与下で管理されていた症例は、妊娠後もそのままステロイド投与を継続して管理すれば CHB 発症のリスクは上昇しない可能性が示された。一方、妊娠前にステロイドを中止したり、無理な減量を行うと、CHB 発症のリスクが上昇する可能性が考えられた。妊娠前にステロイド投与を受けていなかった症例に関しては、妊娠判明後妊娠 16 週までに PSL 換算 10 mg/日以上のステロイド投与を行うと、CHB 発症のリスクが低下する可能性が示された。

さらに、抗 SS-A 抗体価に関しては、高力価陽性(DID32 倍相当以上)は、多変量解析の結果から、CHB 発症の独立したリスク因子であることが示された。

E. 結論

妊娠判明前のステロイド投与、抗 SS-A 抗体高力価(DID32 倍相当以上)は、CHB 発症の独立したリスク因子であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前の PSL 換算 10 mg/日以上のステロイド投与は、CHB 発症の独立した予防因子であることが示された。

妊娠判明前のステロイド投与に関しては、妊娠判明前からのステロイド継続投与は CHB 発症のリスクに影響せず、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与は CHB 発症のリスクを低下させる傾向が認められた。したがって、妊娠判明前からステロイド投与下で管理されていた症例は、妊娠後もそのままステロイド投与を継続して管理すれば CHB 発症のリスクは上昇しない可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Masui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S: Association of a Single Nucleotide Polymorphism in the SH2D1A Intronic Region with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus* (in press)

2. Ito S, Ogishima H, Kondo Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Sumida T: Early diagnosis and treatment of steroid-induced diabetes mellitus in patients with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *Mod Rheumatol* (in press).

3. Shimane K, Kochi Y, Suzuki A, Okada Y, Tomonori I, Horita T, Saito K, Okamoto A, Nishimoto N, Myouzen K, Hirakata M, Sumida T, Takasaki Y, Yamada R, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Yamamoto K: An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes. *Rheumatology* (in press).

4. Umeda N, Matsumoto I, Ito I, Kawasaki A, Tanaka Y, Inoue A, Tanaka Y, Tsuboi H, Suzuki T, Hayashi T, Ito S, Tsuchiya N, Sumida T: Anti-citrullinated glucose-6-phosphate isomerase peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with HLA-DRB1 shared epitope alleles and disease activity. *Clin Exp Immunol* (in press).

5. Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, Sumida T, Waguri M, Murashima A, Wake N: The predictive value of SS-A antibody titration in pregnant women with fetal congenital heart block. *Mod Rheumatol* (in press).

6. Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Hara M, Igaratimod-Clinical Study Group: Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Mod Rheumatol (in press).
7. Suzuki T, Horikoshi M, Sugihara M, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Sumida T: Therapeutic efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor inhibitors: One year follow-up by low-field extremity MRI. Mod Rheumatol (in press).
8. Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Kondo Y, Asashima H, Matsui M, Matsumoto I, Sumida T: The crucial roles of IFN- γ in the development of M3 muscarinic acetylcholine receptor induced Sjogren's syndrome-like sialadenitis. Mod Rheumatol (in press).
9. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Matsumoto I: Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome. Mod Rheumatol (in press).
10. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T: Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients. Mod Rheumatol (in press).
11. Yamaguchi T, Ito S, Takano Y, Umeda N, Goto M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Sumida T: A case of a disseminated sporotrichosis patient treated with prednisolone, immunosuppressants, and tocilizumab under the diagnosis of rheumatoid arthritis. Intern Med;51(15):2035-9,2012.
12. Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, Matsumoto I, Sumida T: Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor. Mod Rheumatol; 22(2): 264-271, 2012.
13. Tanaka Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Umeda N, Tanaka Y, Sugihara M, Hayashi T, Ito S, Sumida T: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4 (STEAP4) is expressed on monocytes/neutrophils, and is regulated by TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol;30(1):99-102,2012.
14. Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T: Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. Arthritis Rheum; 64: 162-172, 2012.
15. Hasebe N, Kawasaki A, Ito I, Kawamoto M, Hasegawa M, Fujimoto M, Furukawa H, Tohma S, Sumida T, Takehara K, Sato S, Kawaguchi Y, Tsuchiya N: Association of UBE2L3 polymorphisms with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population. Ann Rheum Dis; 71(7): 1259-60, 2012.
16. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N: Association of PHRF1-IRF7 region polymorphism with clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Lupus; 21(8): 890-5, 2012.
17. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed W O, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K: A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. PLoS Genet;8(1): e1002455,2012.
18. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota Y, Toshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol; 22(1): 1-14,2012.
19. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H: Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD),2011. Mod Rheumatol;22:21-30,2012.
20. Tanaka Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue

A, Minami R, Umeda N, Kanamori A, Ochiai N, Miyazawa K, Sugihara M, Hayashi T, Goto D, Ito S, Sumida T: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4(STEAP4) is TNFalpha-induced protein that regulates IL-6, IL-8, and cell proliferation in synovium from patients with rheumatoid srthritis. Mod Rheumatol; 22:128-136,2012.

21.Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai M, for the REAL Study Group:□ T ime-dependent increased risk for serious infection from continuous use of TNF antagonists during three years in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res;64(8):1125-1134,2012.

22.Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M, for the REAL Study Group:□ Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anti-cytokine therapy with different target molecules. Ann Rheum Dis ; 71(11): 1820-1826, 2012.

23.Hashizume M, Yoshida H, Tanaka K, Suzuki M, Matsumoto I, Sumida T, Mihira M:□ Interleukine-6 regulates anti-arthritic effect of methotrexate via the reduction of SLC19A1 expression in mouse arthritis model. Arthritis Res. Ther;14(2):R96,2012.

24.Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T: Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. Arthritis Res Ther;14(4):R171,2012.

25.Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Umeda N, Tanaka Y, Mihara M, Takahashi S, Sumida T :□ TIARP (TNFAIP9) deficiency leads to arthritis via IL-6 overproduction with enhanced NF-kB, STAT3 signaling and dysregulated apoptosis of macrophages. Arthritis Rheum;64(12):3877-85,2012.

26.Sumida T, Iizuka M, Asashima H, Tsuboi H, Matsumoto I: Pathogenic role of anti-M3muscarinic acetylcholine receptor immune response in Sjogren's syndrome.□ Presse Med;41(9 Pt 2):e461-6,2012.

27.Horikoshi M, Goto D, Seiji Segawa, Yohei Yoshiga, Keiichi Iwanami, Asuka Inoue, Yuki

Tanaka, Matsumoto I, Sumida T: Activation of invariant NKT cells with glycolipid ligand α-galactosylceramide ameliorates glucose-6-phosphate isomerase peptide-induced arthritis. PLoS One;7(12):e51215,2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし